# 医薬品安全性情報 Vol.7 No.13（2009/06/25）

国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部

**目　次**

http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html

I. 各国規制機関情報

【米 FDA（U. S. Food and Drug Administration）】

- 抗てんかん薬：自殺念慮/行動に関する警告を追加した改訂添付文書を承認.....2
- テストステロンゲル外用薬：小児への二次曝露の懸念のため FDA が添付文書改訂と Medication Guide 作成を要求.....5
- Golimumab［‘Simponi’］：TNF-α阻害薬の使用に伴う重篤な真菌感染症のリスクについて注意喚起.....7
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2009 年 4 月）.....9

【カナダ Health Canada】

- Erlotinib［‘Tarceva’］：消化管穿孔，スティーブンス・ジョンソン症候群，角膜穿孔などの有害反応に関する情報.....13
- Efalizumab［‘Raptiva’］：カナダにおける全製品回収と製造販売承認取り下げ .....15

【NZ Medsafe（New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority）】

- Prescriber Update Vol. 30 No.2
  - ○ ニュージーランドにおける電子的な有害反応報告ツールの運用開始.....16
  - ○ アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬とアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）の併用 .17

【EU EMEA（European Medicines Agency）】

- Efalizumab［‘Raptiva’］：EU における全製品回収と製造販売承認取り下げ .....18

II. 新型インフルエンザ A（H1N1）関連医薬品情報

- WHO の新型インフルエンザパンデミック宣言に伴い，EMEA が危機管理計画を開始〔EU EMEA〕 .....20

注 1）［‘○○○’］の○○○は当該国における商品名を示す。

注 2）医学用語は原則として MedDRA-J を使用。

## I. 各国規制機関情報

### 【 英 MHRA 】

該当情報なし

**Vol.7（2009） No.13（06/25）R01**

### 【 米 FDA 】

**• 抗てんかん薬：自殺念慮/行動に関する警告を追加した改訂添付文書を承認**

**Suicidal behavior and ideation and antiepileptic drugs**

**Safety Information, Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers**

通知日：2009/05/05

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm074939.htm

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm100190.htm

**◆安全性情報の更新**

FDA は医療従事者に対し，てんかん，精神疾患，その他の疾患（片頭痛，神経障害性疼痛症候群など）の治療に使用される抗てんかん薬の改訂添付文書を承認したことを通知した。また，FDA は調剤時毎に患者に配布される Medication Guide（患者向け医薬品ガイド）も作成するよう要求した。2008 年 1 月 31 日*[1] と同 12 月 16 日*[2] に FDA 警告（FDA Alert）を発行して以降，FDA は抗てんかん薬の製造業者と協力し，自殺傾向のリスクの解明を進めている。てんかん，精神疾患，その他の疾患の治療に使用する 11 種の抗てんかん薬について，プラセボ対照試験の統合解析を行った。その結果，自殺念慮や自殺行動は，作用機序の違いや適応範囲を問わず，11 種の抗てんかん薬で一般に共通していた。この知見は，使用される適応に関係なく，すべての抗てんかん薬に自殺念慮/行動のリスクが該当することを示唆している（詳細は 2008 年 12 月 16 日付の FDA 警告の更新を参照）。

**◆医療従事者および患者向け安全性情報の更新**

**◇すべての抗てんかん薬の添付文書を改訂**

抗てんかん薬や抗痙攣薬の製造業者は，自殺念慮や自殺行動のリスク上昇に関する警告を追加するために添付文書を改訂し，このリスクについて患者の理解を助けるために Medication Guide を作成する予定である。これらの措置は，製造販売承認を受けたすべての抗てんかん薬（短期使用のみを適応としたものは除く）を対象としている。

**◇添付文書を改訂した製品**

添付文書改訂の対象製品は以下の通りである。

Carbamazepine［‘Carbatrol’］,［‘Equetro’］,［‘Tegretol’］,［‘Tegretol XR’］, Methsuximide［‘Celontin’］, Vaproic acid［‘Depakene’］,［‘Stavzor’］, Divalproex sodium［‘Depakote ER’］,［‘Depakote sprinkles’］,［‘Depakote tablets’］, Phenytoin［‘Dilantin’］, Felbamate［‘Felbatol’］, Tiagabine［‘Gabitril’］, Levetiracetam［‘Keppra’］,［‘Keppra XR’］, clonazepam［‘Klonopin’］, Lamotrigine［‘Lamictal’］, Pregabalin［‘Lyrica’］, Primidone［‘Mysoline’］, Gabapentin［‘Neurontin’］, Ethotoin［‘Peganone’］, Topiramate［‘Topamax’］, Clorazepate dipotassium［‘Tranxene’］, Trimethadione［‘Tridione’］, Oxcarbazepine［‘Trileptal’］, Ethosuximide［‘Zarontin’］, Zonisamide［‘Zonegran’］, およびそれぞれのジェネリック製品

FDA は 2009 年 4 月 23 日に上記製品の改訂添付文書を承認した*3。

**◇Medication Guide がある製品**

Lamotrigine［‘Lamictal’］, pregabalin［‘Lyrica’］, topiramate［‘Topamax’］, zonisamide［‘Zonegran’］, levetiracetam［‘Keppra’］については，新規作成された Medication Guide が 2009 年 4 月 23 日に承認された。その他の製品の Medication Guide は現在作成中であるが，2009 年末までに発行される予定である。

**◇医療従事者への助言**

抗てんかん薬が処方されるてんかんやその他の疾患は，自殺念慮/行動のリスク上昇と関連がある。抗てんかん薬による治療中に自殺念慮/行動が現れた場合，処方者はこれらの症状が治療中の疾患と関連があるか検討すべきである。

適応を問わずいずれかの抗てんかん薬を使用中の患者または使用を開始する患者について，自殺念慮/行動やうつ病の発現または悪化を示唆する顕著な行動の変化がみられないかモニタリングすべきである。

---

**参考情報**

＊1：医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.6 No.05（2008/03/06）を参照。

＊2：下記のサイトおよび医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.7 No.02（2009/01/22）を参照。なお，添付文書の改訂と Medication Guide の作成については，このときの FDA 警告の更新で，すべての製造業者に対し FDA が要求する意向であることが記載されていた。
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm100192.htm

＊3：各製品の最新の添付文書（Medication Guide を含む）は，Daily Med（米国立医学図書館：

NLM）および Drugs@FDA のサイトで検索することができる。

Daily Med： http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/about.cfm

Drugs@FDA： http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm

◎Carbamazepine〔カルバマゼピン，抗てんかん薬，躁状態治療薬，三叉神経痛治療薬〕
国内：発売済　海外：発売済

◎Mesuximide〔Methsuximide（USAN），抗てんかん薬〕海外：発売済

◎Valproic Acid〔バルプロ酸，Sodium Valproate（JAN），抗てんかん薬〕国内：発売済
海外：発売済

◎Valproate Semisodium〔Divalproex Sodium（USAN），抗てんかん薬〕海外：発売済

◎Phenytoin〔フェニトイン，抗てんかん薬〕国内：発売済　海外：発売済

◎Felbamate〔抗てんかん薬〕海外：発売済

◎Tiagabine〔タイアガビン，抗てんかん剤〕海外：発売済

◎Levetiracetam〔レベチラセタム，抗てんかん薬〕国内：PhaseIII（2008/05/15 現在）　海外：発売済

◎Clonazepam〔クロナゼパム，抗てんかん薬〕国内：発売済　海外：発売済

◎Lamotrigine〔ラモトリギン，抗てんかん薬〕国内：発売済　海外：発売済

◎Pregabalin〔プレガバリン，抗てんかん薬，神経因性疼痛治療薬，全般性不安障害治療薬〕
国内：申請中（帯状疱疹後神経痛），PhaseII/III（末梢神経障害性疼痛）（2009/05/01 現在）
海外：発売済

◎Primidone〔プリミドン，抗てんかん薬〕国内：発売済　海外：発売済

◎Gabapentin〔ガバペンチン，抗てんかん薬〕国内：発売済　海外：発売済

◎Ethotoin〔エトトイン，抗てんかん薬〕国内：発売済　海外：発売済

◎Topiramate〔トピラマート，抗てんかん薬〕国内：発売済　海外：発売済

◎Clorazepate Dipotassium〔クロラゼプ酸二カリウム，抗不安薬，抗てんかん薬〕
国内：発売済（抗てんかん薬としての適応はない）　海外：発売済

◎Trimethadione〔トリメタジオン，抗てんかん薬〕国内：発売済　海外：発売済

◎Oxcarbazepine〔オクスカルバゼピン，抗てんかん薬〕海外：発売済

◎Ethosuximide〔エトスクシミド，抗てんかん薬〕国内：発売済　海外：発売済

◎Zonisamide〔ゾニサミド，抗てんかん薬〕国内：発売済　海外：発売済

**Vol.7（2009） No.13（06/25）R02**

**【 米 FDA 】**

**• テストステロンゲル外用薬：小児への二次曝露の懸念のため FDA が添付文書改訂と Medication Guide 作成を要求**

**Testosterone gel safety concerns prompt FDA to require label changes, Medication Guide**

**FDA News Release**

通知日：2009/05/07

http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm149580.htm

FDA は 2009 年 5 月 7 日，処方箋が必要なテストステロンゲル外用薬である［‘AndroGel 1%’］と［‘Testim 1%’］の製造業者[A] に対し，添付文書への枠組み警告追加の要求を通知した*[1]。これらの製品の使用者との接触により，意図せずにテストステロンに曝露（二次曝露）された小児の有害作用報告を受けたため，FDA は上記の措置を要求している。

テストステロンゲルは，テストステロンを産生しなくなったか，非常に少量しか産生しない男性への使用が承認されている。上記 2 製品とも，肩や上腕に 1 日 1 回塗布する。［‘AndroGel 1%’］は腹部への塗布も承認されている。現在の添付文書の「使用上の注意」では，使用者に対し塗布後に手を洗い，塗布した皮膚を衣類で覆うよう指示している。

FDA CDER（Center for Drug Evaluation and Research：医薬品評価研究センター）のセンター長である Janet Woodcock 博士は，「これらの医薬品は重要な医学的必要性のために承認されているが，適切に使用しないと重篤で予期せぬ副作用が起こることがある。FDA はこれらを使用する成人に対し，二次曝露から小児を守るために必要な使用上の注意について周知させる必要がある」と述べた。

［‘AndroGel 1%’］（テストステロンゲルとして最も多く処方されている）は，2007 年に米国の調剤薬局で 140 万件調剤された。このうち約 2.5 万件は，女性の適応外使用のために調剤された。［‘Testim 1%’］は 2007 年に約 37 万件調剤された（SDI 社の Vector One National[B] のデータより）。

添付文書に使用上の注意が記載されているにもかかわらず，FDA は 2008 年 12 月 1 日までに，生後 9 カ月から 5 歳までの小児がテストステロンに二次曝露された報告を 8 例受けている。その後も FDA は二次曝露の報告を複数受けており，これらの報告については現在レビュー中である。

レビューが十分に行われた症例報告における小児の有害事象には，性器（陰茎や陰核）の不適切な肥大，陰毛の早期発生，骨年齢の進行，リビドー亢進，攻撃的行動が含まれていた。

ほとんどの症例で，小児がテストステロンゲルに曝露されなくなると，徴候・症状は回復した。しかし，肥大した性器が年齢相応の大きさに十分に戻らず，骨年齢が小児の暦年齢よりも若干高いままの症例も数例あった。

---

A ［‘AndroGel 1%’］は Solvay Pharmaceuticals 社，［‘Testim 1%’］は Auxilium Pharmaceuticals 社が製造。

B 調剤薬局における処方箋薬の調剤状況について，SDI 社が提供する全米規模のデータベース。詳細は下記のサイトを参照。 http://www.sdihealth.com/vector_one/national.aspx

一部の小児は侵襲的診断を受けなければならなかった。また，少なくとも 1 例の小児は，徴候・症状の原因の特定が遅れたため入院し外科手術を受けた。

小児に不相応の男性化の徴候（男性の二次性徴の発現）がみられる場合や，テストステロンへの二次曝露の可能性がある場合は，医療従事者に相談すべきである。

ほとんどの症例で，上記製品の使用者は適正使用の指示を守らなかったため，製品を塗布した皮膚に小児が直接接触してしまった。

FDA が要求している添付文書改訂により，二次曝露のリスク，およびこのリスクを減らすためにとるべき措置に関する追加情報が提供される。また，FDA は製造業者に対し，これらの製品のベネフィットが引き続きリスクを上回ることを確実にするため，REMS（Risk Evaluation and Mitigation Strategy：リスク評価・軽減対策）の一環として，これらの製品の Medication Guide（患者向け医薬品ガイド）を作成するよう要求している。

FDA はテストステロンゲルを使用する成人に対し，二次曝露の可能性を最小化するためにとるべき以下の使用上の注意を推奨する。

- 塗布後に必ず石鹸と温水を用いて手を洗浄すること。
- 塗布したゲルが乾いたら，塗布部位を衣類で覆うこと。
- 他の人との皮膚接触が予測される場合は，事前に必ず石鹸と温水を用いて塗布部位を洗浄すること。
- 小児と女性は，これらの製品を使用する男性のテストステロン塗布部位への接触を避けること。
- 市場（インターネットを含む）で購入した上記製品と類似の未承認製品の使用（同じ重篤な有害作用を引き起こす可能性がある）は絶対に避けること。

医療従事者と消費者に対し，テストステロンゲルの使用に伴う重篤な有害作用や品質の問題について，FDA の MedWatch 有害事象報告プログラムに報告するよう推奨する。

---

**参考情報**

＊1：本件に関連して，FDA から以下の情報が通知されている。

- 安全性情報 （Safety Information）
  http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm149346.htm
- 患者および医療従事者向け市販後医薬品安全性情報（Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers）
  http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm161874.htm
- 添付文書改訂と REMS（リスク評価・軽減対策）実施を求める製造業者あてのレター［‘AndroGel 1%’］

http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM161875.pdf
［‘Testim 1%’］
http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM161882.pdf

**Vol.7（2009） No.13（06/25）R03**

**【 米 FDA 】**

**• Golimumab［‘Simponi’］：TNF-α 阻害薬の使用に伴う重篤な真菌感染症のリスクについて注意喚起**

**Golimumab［‘Simponi’］: Important safety information regarding the risk of serious fungal infections associated with TNF-α blockers**

**Dear Healthcare Professional Letter**

通知日：2009/05/27

http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM162809.pdf

**◇Centocor Ortho Biotech 社からの医療従事者向けドクターレター**

TNF-α（腫瘍壊死因子α）を阻害する新たなヒト型モノクローナル抗体であるgolimumab［‘Simponi’］の製造業者Centocor Ortho Biotech社は，TNF-α阻害薬の使用に伴う重篤な真菌感染症のリスクに関する重要な安全性情報を医療従事者に通知する。FDAは，TNF-α阻害薬であるcertolizumab pegol［‘Cimzia’］，etanercept［‘Enbrel’］，adalimumab［‘Humira’］，infliximab［‘Remicade’］の使用患者におけるヒストプラスマ症やその他の侵襲性真菌感染症のリスクが十分認識されていないと報告している*[1]。その結果，適切な抗真菌治療が遅れてしまい，死亡に至った例もある。

［‘Simponi’］は，成人患者（18歳以上）における中等度～重度の関節リウマチ（methotrexateとの併用），乾癬性関節炎（単剤またはmethotrexateとの併用），強直性脊椎炎への適応がFDAにより承認されている。

［‘Simponi’］の使用を決定する際，各患者の治療上の必要にもとづき，治療のリスク/ベネフィットのバランスを検討しなければならない。［‘Simponi’］の添付文書*[2] を注意深く見直すべきである。添付文書には，枠組み警告に記載されている通り，結核や侵襲性真菌感染症（ヒストプラスマ症など）を含む重篤な感染症のリスクに関する以下の重要情報が記載されている。

以下の情報は，医療従事者，および［‘Simponi’］等のTNF-α阻害薬による治療を受けている患者にとって重要である。

- TNF-α阻害薬は免疫抑制薬である。TNF-α阻害薬使用患者には，ヒストプラスマ症，コクシジオイデス症，ブラストミセス症，カンジダ症，アスペルギルス症，ニューモシスティス症などの侵襲性真菌感染症や，その他の日和見真菌感染症が発症するリスクがある。
- 真菌症を風土病とする地域（オハイオ川やミシシッピ川流域，米国南西部など）に居住するか旅行した患者に重篤な全身性疾患が現れた場合，侵襲性真菌感染症を疑うこと。
- ［‘Simponi’］やその他のTNF-α阻害薬による治療中および治療後は，患者に侵襲性真菌感染症の徴候・症状（発熱，倦怠感，体重減少，発汗，せきや呼吸困難，X線検査での肺浸潤，重篤な全身性疾患など）がみられないか注意深くモニタリングすること。また，患者に対し感染症の徴候があれば報告するよう奨励すること。
- 感染症が発症（持続感染や再発を含む）した患者には，［‘Simponi’］やその他のTNF-α阻害薬の使用を中止し，十分な精密検査を行うこと。可能であれば感染症専門医に相談し，病原菌が同定されるまでは真菌症に対する経験的治療の実施を検討すること。
- 感染症から回復後，リスク/ベネフィットの再評価にもとづき，［‘Simponi’］の使用を再開してもよい。［‘Simponi’］の使用再開および抗真菌治療の期間については，可能であれば感染症専門医に相談して決定すること。

---

**参考情報**

＊1：下記のリンクおよび医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.6 No.22（2008/10/30）を参照。
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124185.htm

＊2：添付文書〔Medication Guide（患者向け医薬品ガイド）を含む〕は下記のリンクを参照。
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125289s000lbl.pdf

◎Golimumab〔抗 TNF alfa モノクローナル抗体，抗リウマチ薬〕国内：PhaseIII(2009/05/18 現在）
海外：発売済（2009/04/24 に米国で承認取得）

◎Certolizumab Pegol〔PEG 化抗 TNF alfa モノクローナル抗体，クローン病治療薬〕海外：発売済

◎Etanercept〔エタネルセプト，TNF alfa/LT alfa レセプター融合蛋白，抗リウマチ薬他〕
国内：発売済　海外：発売済

◎Adalimumab〔アダリムマブ，抗 TNF alfa モノクローナル抗体，抗リウマチ薬，クローン病治療薬他〕国内：発売済（適応症は関節リウマチのみ）　海外：発売済

◎Infliximab〔インフリキシマブ，抗 TNF alfa モノクローナル抗体，抗リウマチ薬，クローン病治療薬他〕国内：発売済　海外：発売済

**Vol.7（2009） No.13（06/25）R04**

**【 米 FDA 】**

**• FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2009 年 4 月）**

**Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER－April 2009**

**FDA MedWatch**

通知日：2009/05/18

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2009/apr09_quickview.htm

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2009/apr09.htm

この概要では，各医薬品製剤の枠組み警告，禁忌，警告，使用上の注意，副作用，患者用情報の各項目の表示改訂を示す。**表**には医薬品名と改訂箇所のリスト，また詳細版には改訂された項目と小見出し，枠組み警告または禁忌，新規または更新された安全性情報が掲載されている。

略号：BW（boxed warning）：枠組み警告，C（contraindications）：禁忌，W（warnings）：警告，
P（precautions）：使用上の注意，AR（adverse reactions）：副作用，
PPI/MG（Patient Package Insert/Medication Guide）：患者用情報

| 米国商品名（一般名） | 改訂された項目 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | BW | C | W | P | AR | PPI/MG |
| Extraneal （icodextrin）Peritoneal Dialysis Solution | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| Remicade （inflximab）IV Infusion | ○ | | ○ | | ○ | MG |
| Orap （pimozide）1 and 2 mg tablets | | ○ | | ○ | | |
| Prevpac （lansoprazole 30 mg/amoxicillin 500 mg/clarithromycin 500 mg） | | ○ | | ○ | ○ | |
| Soma Compound （200 mg of carisoprodol and 325 mg of aspirin） | | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| Aleve （220 mg naproxen sodium）caplet, tablet, and gelcap [OTC] | | | ○ | | | |
| Aleve Liquid Gels （220 mg naproxen sodium）capsules | | | ○ | | | |
| Aleve-D Sinus & Cold and Aleve-D Sinus & Headache （naproxen sodium, 220 mg and pseudoephedrine HCl, 120 mg）Extended-release tablets | | | ○ | | | |
| Axert （almotriptan）tablets | | | ○ | ○ | | |
| Carbatrol （carbamazepine）Extended-Release Capsules<br>※抗てんかん薬のラベル改訂 | | | ○ | ○ | | |
| Celontin （methsuximide）Capsules<br>※抗てんかん薬のラベル改訂 | | | ○ | ○ | | |

| 米国商品名（一般名） | 改訂された項目 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **BW** | **C** | **W** | **P** | **AR** | **PPI/MG** |
| Depakene（valproic acid）Capsules and Oral Solution<br>※抗てんかん薬のラベル改訂 | | | ○ | ○ | | |
| Depakote（divalproex sodium）Delayed Release Tablets<br>Depakote ER（divalproex sodium）Extended Release Tablets<br>Depakote（divalproex sodium）Sprinkle Capsules<br>※抗てんかん薬のラベル改訂 | | | ○ | ○ | | |
| Depo-Medrol（methylprednisolone acetate injectable suspension, USP） | | | ○ | ○ | ○ | |
| Dilantin-125（phenytoin oral suspension, USP）Suspension<br>※抗てんかん薬のラベル改訂 | | | ○ | ○ | | |
| Doribax（doripenem for injection） | | | ○ | ○ | ○ | |
| Enlon Plus（edrophonium chloride and atropine sulfate, USP）Injection | | | ○ | | | |
| Equetro（carbamazepine）Extended-Release Capsules<br>※抗てんかん薬のラベル改訂 | | | ○ | ○ | | |
| Exjade（deferasirox）Tablets for oral suspension | | | ○ | ○ | | |
| Felbatol（felbamate）Tablets and Oral Suspension<br>※抗てんかん薬のラベル改訂 | | | ○ | ○ | | |
| Gabitril（tiagabine hydrochloride）Tablets<br>※抗てんかん薬のラベル改訂 | | | ○ | ○ | | |
| Heparin Sodium Injection, USP | | | ○ | | | |
| Ibuprofen 200 mg capsules | | | ○ | | | |
| Kaletra（lopinavir/ritonavir）200 mg/50 mg, 100 mg/25 mg Tablets and<br>Kaletra（lopinavir/ritonavir）80 mg/20mg per ml Oral Solution | | | ○ | ○ | ○ | MG |
| Keppra（levetiracetam）Tablets and Oral Solution<br>Keppra XR（levetiracetam）Extended-Release Tablets<br>※抗てんかん薬のラベル改訂 | | | ○ | ○ | | |
| Klonopin（clonazepam）Tablets<br>Klonopin（clonazepam orally disintegrating tablet）Wafers<br>※抗てんかん薬のラベル改訂 | | | ○ | ○ | | |
| Lamictal（lamotrigine）Tablets and Chewable Dispersible Tablets<br>※抗てんかん薬のラベル改訂 | | | ○ | ○ | | |
| Lyrica（pregabalin）Capsules<br>※抗てんかん薬のラベル改訂 | | | ○ | ○ | | |
| Midol Extended Relief（220 mg naproxen sodium）caplet [OTC] | | | ○ | | | |

| 米国商品名（一般名） | 改訂された項目 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **BW** | **C** | **W** | **P** | **AR** | **PPI/MG** |
| Motrin<br>Children's Motrin （100 mg/5 mL ibuprofen）suspension [OTC]<br>Motrin IB （200 mg ibuprofen）tablets [OTC]<br>Motrin Infants' Drops （50 mg/1.25 mL ibuprofen oral suspension）[OTC]<br>Motrin Junior Strength （100 mg ibuprofen）chewable tablets & Junior Strength Motrin （100 mg ibuprofen）tablets [OTC] | | | ○ | | | |
| Children's Motrin Cold （100 mg/5 ml ibuprofen and 15 mg/5 ml pseudoephedrine HCl）suspension | | | ○ | | | |
| Mysoline （primidone）50 mg and 250 mg Tablets<br>※抗てんかん薬のラベル改訂 | | | ○ | ○ | | |
| Neurontin （gabapentin）Capsules, Tablets, and Oral Solution<br>※抗てんかん薬のラベル改訂 | | | ○ | ○ | | |
| Peganone （ethotoin）250 mg Tablets<br>※抗てんかん薬のラベル改訂 | | | ○ | ○ | | |
| Sarafem （fluoxetine hydrochloride）Tablets | | | ○ | | ○ | |
| Stavzor （valproic acid）Delayed Release Capsules<br>※抗てんかん薬のラベル改訂 | | | ○ | ○ | | |
| Tarceva （erlotinib）Tablets | | | ○ | ○ | | |
| Tegretol （carbamazepine）Tablets, Chewable Tablets, Suspension, and Extended-Release Tablets<br>※抗てんかん薬のラベル改訂 | | | ○ | ○ | | |
| Topamax （topiramate）25, 50, 100 and 200 mg Tablets and 15 mg and 25 mg Sprinkle Capsules | | | ○ | ○ | ○ | |
| Tranxene （clorazepate dipotassium）Tablets<br>※抗てんかん薬のラベル改訂 | | | ○ | ○ | | |
| Treanda （bendamustine hydrochloride）for Injection, 100 mg | | | ○ | ○ | | |
| Tridione （trimethadione）Tablets<br>※抗てんかん薬のラベル改訂 | | | ○ | ○ | | |
| Trileptal （oxcarbazepine）Tablets and Suspension<br>※抗てんかん薬のラベル改訂 | | | ○ | ○ | | |
| Zarontin （ethosuximide）Capsules<br>※抗てんかん薬のラベル改訂 | | | ○ | ○ | | |
| Zonegran （zonisamide）Capsules<br>※抗てんかん薬のラベル改訂 | | | ○ | ○ | | |
| Arava （leflunomide）oral tablets, 10mg, 20mg, 100mg | | | | ○ | | |

| 米国商品名（一般名） | 改訂された項目 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **BW** | **C** | **W** | **P** | **AR** | **PPI/MG** |
| CeeNu （lomustine）Capsules | | | | ○ | | |
| Cordarone （amiodarone HCl）200 mg Tablets | | | | ○ | ○ | |
| Glycet （miglitol）Tablets | | | | ○ | | |
| Kayexalate （sodium polystyrene sulfonate, USP）Powder | | | | D & A* | | |
| Mavik （trandolopril）1, 2, and 4 mg Tablets | | | | ○ | | |
| Minipress （prazosin hydrochloride）1, 2, and 5 mg Capsules | | | | ○ | ○ | |
| Copegasus-ß （ribavirin）200 mg tablets in combination with Pegasys-ß （peginterferon alfa-2a） | | | | | ○ | MG |
| Duraclon （clonidine hydrochloride）injection, solution | | | | | ○ | |
| Lovaza （omega-3-acid ethyl esters）Capsules | | | | | ○ | |
| Metadate CD （methylphenidate HCl, USP）10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, and 60 mg Extended-Release Capsules | | | | | ○ | |
| Mifeprex （mifepristone）Tablets | | | | | ○ | |
| Suprane （desflurane, USP） | | | | | ○ | |
| Avelox （moxifloxacin hydrochloride）Tablets<br>Avelox （moxifloxacin hydrochloride in NaCl injection）I.V | | | | | | MG |
| Cipro （ciprofloxacin hydrochloride）Tablets<br>Cipro IV （ciprofloxacin）1% Solution in Vials<br>Cipro IV （ciprofloxacin）0.2% Solution in 5% Dextrose<br>Cipro （ciprofloxacin）Oral Suspension<br>Cipro XR （ciprofloxacin extended-release tablets） | | | | | | MG |
| Detrol （tolterodine tartrate）tablets, 1 and 2 mg | | | | | | PPI |
| Factive （gemifloxacin mesylate）Tablets | | | | | | MG |
| Levaquin （levofloxacin）Tablets<br>Levaquin （levofloxacin）Injection<br>Levaquin （levofloxacin in 5% dextrose）Injection<br>Levaquin （levofloxacin）Oral Solution | | | | | | MG |
| Noroxin （norfloxacin）Tablets | | | | | | MG |
| Proquin XR （ciprofloxacin HCl extended-release）Tablets | | | | | | MG |

＊：Dosage and Administration（用法および用量）

**Vol.7（2009） No.13（06/25）R05**

**【 カナダ Health Canada 】**

**• Erlotinib［‘Tarceva’］:消化管穿孔，スティーブンス・ジョンソン症候群，角膜穿孔などの有害反応に関する情報**

**Information on the association of erlotinib［‘Tarceva’］with cases of gastrointestinal perforation, Stevens-Johnson syndrome, and corneal perforation**

**For Health Professionals**

通知日：2009/05/08

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/tarceva_2_hpc-cps-eng.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2009/tarceva_2_hpc-cps-eng.php

（Web 掲載日：2009/05/11）

**◆Hoffmann-La Roche 社からの医療従事者向けドクターレター** *[1]

Hoffmann-La Roche 社は Health Canada と協議の結果，erlotinib［‘Tarceva’］の使用に関する重要で新たな安全性情報を処方者に通知する*[2]。Roche 社は，処方者が承認適応症への治療選択肢として［‘Tarceva’］の使用を検討する際に，現在得られている最新情報を確実に知ってもらうため，本レターを発行する。

［‘Tarceva’］は，ヒト上皮増殖因子受容体 1 型（HER1/EGFR）チロシンキナーゼ阻害薬である。同薬は，過去に 1 種以上の化学療法レジメンが奏効しなかった局所進行性あるいは転移性の非小細胞肺癌（NSCLC）患者（EGFR の発現状況が陽性または不明の患者）に対する単剤療法が承認されている。

Roche 社は通常のファーマコビジランス（医薬品安全性監視）活動の一環として，［‘Tarceva’］の使用に関する以下の重要で新たな安全性情報を処方者に通知する。

- ［‘Tarceva’］による治療を受けている患者で，消化管穿孔の症例が報告されている（0.1～1.0%）。
- ［‘Tarceva’］による治療を受けている患者で，スティーブンス・ジョンソン症候群や TEN（中毒性表皮壊死症）が示唆される水疱性・剥脱性の皮膚症状の症例が報告されている（0.01%未満）。
- ［‘Tarceva’］による治療を受けている患者で，角膜穿孔の症例が報告されている（0.01%未満）。
- 上記のいずれかの有害反応が発現した患者には，［‘Tarceva’］による治療を中断または中止すること。

Roche 社は通常のファーマコビジランス活動の一環として，臨床試験，自発報告，文献で報告された消化管障害，皮膚毒性，眼障害について，自社のシグナル検出システムで得られたシグナルを評価した。これらの評価にもとづき，以下の推奨を行う。

**消化管穿孔**

臨床試験，自発報告，文献で，[‘Tarceva’]使用患者の消化管穿孔の症例がまれに報告されている（115 例）。血管新生阻害薬，副腎皮質ステロイド薬，NSAIDs（非ステロイド性抗炎症薬），タキサン系抗癌剤ベースの化学療法を併用している患者，または消化性潰瘍や憩室性疾患の既往がある患者は，消化管穿孔発現のリスクが高い。消化管穿孔が発現した患者には，[‘Tarceva’]による治療を中断または中止すること。

**水疱性・剥脱性の皮膚症状**

臨床試験と自発報告で，[‘Tarceva’]使用患者において，スティーブンス・ジョンソン症候群やTEN が示唆される水疱性・剥脱性の皮膚症状の症例（死亡例を含む）が，ごくまれに報告されている（10 例）。水疱性・剥脱性の皮膚症状が発現した患者には，[‘Tarceva’]による治療を中断または中止すること。

**眼障害**

臨床試験と自発報告で，[‘Tarceva’]使用患者の角膜穿孔の症例が，ごくまれに報告されている（6 例）。角膜潰瘍形成は[‘Tarceva’]に関連する既知の有害事象であり，製品モノグラフには以前から記載されている。[‘Tarceva’]治療については，睫毛の異常成長，乾性角結膜炎，角膜炎などの眼障害も報告されており，これらは角膜穿孔/角膜潰瘍形成のリスク因子である。眼障害（眼痛など）が急性発症または悪化した患者には，[‘Tarceva’]による治療を中断または中止すること。

Health Canada は現在，[‘Tarceva’]の製造業者と協力し，上記の安全性問題について製品モノグラフのレビューを行っており，それに応じて製品モノグラフが改訂される予定である。

市販後健康関連製品が関係する有害反応への適切な対応は，医療従事者と消費者からの報告に依存している。[‘Tarceva’]使用患者に重篤な有害反応や予期せぬ有害反応が発現した場合は，Roche 社または Health Canada に必ず報告すること。

---

**参考情報**

＊1：本ドクターレターとほぼ同じ内容のドクターレターが，米国 FDA および英国 MHRA からも通知されている（下記サイトを参照）。

米国 FDA（OSI Pharmaceuticals 社および Genentech 社から）

http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM150610.pdf

英国 MHRA（Roche Products 社から）

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON049050&RevisionSelectionMethod=Latest

＊2：本件について，一般向け通知（For the Public）も発行されている（下記のサイトを参照）。
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/tarceva_2_pc-cp-eng.pdf
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/_2009/tarceva_2_pc-cp-eng.php

◎Erlotinib〔エルロチニブ，上皮増殖因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害薬，抗悪性腫瘍薬〕国内：発売済　海外：発売済

**Vol.7（2009） No.13（06/25）R06**

**【 カナダ Health Canada 】**

**• Efalizumab［‘Raptiva’］：カナダにおける全製品回収と製造販売承認取り下げ**

**Market withdrawal of efalizumab［‘Raptiva’］in Canada**

**For Health Professionals**

通知日：2009/06/11

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/raptiva_3_hpc-cps-eng.pdf
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2009/raptiva_3_hpc-cps-eng.php

（Web 掲載日：2009/06/17）

**◆EMD Serono Canada 社からの医療従事者向けドクターレター**（要約）

尋常性乾癬治療薬efalizumab［‘Raptiva’］のカナダにおける販売会社であるEMD Serono Canada社は，Health Canadaと協議の上，安全性に懸念があるため同薬のカナダにおける販売終了を決定した*[1]。

［‘Raptiva’］は，PML（進行性多巣性白質脳症）のリスクのためベネフィットとのバランスが良好でないとのEMEA（欧州医薬品庁）の判断を受け，2009年2月20日にカナダにおける販売承認が一時停止された*[2]。

［‘Raptiva’］の供給は2009年3月11日に停止され，その後は出荷されていない。EMD Serono Canada社は2009年5月14日，薬局と流通業者に対しすべての在庫品を回収すると通知した。

EMD Serono Canada社はカナダにおける［‘Raptiva’］の製造販売承認を正式に取り下げ，2009年6月8日以降はカナダを含む全世界の市場で同薬が入手できなくなる予定である*[3]。

---

**参考情報**

＊1：本件について一般向け通知も同日付で公表されている（下記のリンクを参照）。
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/raptiva_3_pc-cp-eng.pdf
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/_2009/raptiva_3_pc-cp-eng.php

＊2：下記のリンクおよび医薬品安全性情報【カナダ Health Canada】Vol.7 No.08（2009/04/16）を参照。
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/raptiva_2_hpc-cps-eng.pdf
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2009/raptiva_2_hpc-cps-eng.php

＊3：米国では 2009 年 4 月 8 日に段階的な製品自主回収が通知され〔医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.7 No.09（2009/04/30）を参照〕，欧州でも 2009 年 6 月 8 日に全製品回収と製造販売承認取り下げが通知された（EU EMEA の記事を参照）。

◎Efalizumab〔ヒト化モノクローナル IgG1 抗体，尋常性乾癬治療薬〕海外：製品回収（米国，欧州，カナダ）

**【 豪 TGA 】**

該当情報なし

**Vol.7（2009） No.13（06/25）R07**

**【NZ MEDSAFE】**

**• ニュージーランドにおける電子的な有害反応報告ツールの運用開始**

**Launch of an electronic adverse reaction reporting tool**

**Prescriber Update Vol. 30 No.2**

通知日：2009/05/11

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/ADR%20Reporting%20Tool-May09.htm

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber%20Update_May09.pdf

ニュージーランドにおいて電子的な有害反応報告ツール（electronic adverse reaction reporting tool）の運用が開始された。この報告ツールは CARM（Centre for Adverse Reactions Monitoring：有害反応モニタリングセンター）への医薬品有害反応の報告を促進するために設計されており，一般開業医向けの診療用ソフトウェアから患者の詳細情報が自動的に入力できるオンライン報告書式を使用する。

WHO の評価によれば，ニュージーランドは WHO プログラムへの参加国の中で 1 人当たりの報告件数が最も多い。また WHO は，ニュージーランドからの報告は最も質が高いと評価している。それにもかかわらず，国際的な研究では，ニュージーランドで報告される有害反応はせいぜい 10 件に 1 件であることを示している。

さらに，ニュージーランドで実施された研究は，30 の一般開業医患者管理システムに保存されたデータについて検討を行った。1 つ以上の被疑薬の有害反応またはアレルギーについて，ファイ

ルに登録されていた 725 件の医学的問題のうち CARM に報告されたのは 21 件のみであった。

すでに知られている報告の障害として，報告開始を促すメッセージがないこと，その有害反応が既知であるとみなしてしまうこと，そして有害反応報告書式への手作業での記入に時間を要することがある。有害反応報告ツールはこうした障害の克服に役立つよう開発された。

この報告ツールを起動すると，患者の病歴と薬歴が自動的に入力された画面が表示され，オプションで臨床検査値の表示もできる。ワクチンが被疑薬であれば，ツールにはバッチ番号，接種日，接種方法があらかじめ入力されている。有害反応についての記載を入力しさえすれば，ワンクリックで電子報告を CARM に送信できる。

この報告ツールでは，個人情報の保護が確保されている。電子書式は第三者サーバーを経由するが，報告に含まれる情報を閲覧するのは CARM のみである。

Medsafe は電子報告が有害反応報告の増加につながるものと期待する。さらに，臨床検査およびその他の検査の報告が画面に表示されることにより，臨床医は被疑薬とその有害反応との関連性判定のためのデータレビューをより良くできるようになる。これによりデータ解析の処理速度が増し，安全性シグナルの特定が容易になる。また，ニュージーランドでは OTC 医薬品と補完医薬品（complementary medicines）についての有害反応は過少に報告されているが，この報告ツールはこれらの有害反応報告を容易にするものとしても期待される。

この新たな報告システムは有害反応の電子報告を一般開業医へ直接配信する世界初のシステムである。このシステムの利用により，処方者と医薬品安全性に係わる人々との緊密な関係が強化されると思われる。

**Vol.7（2009） No.13（06/25）R08**

**【NZ MEDSAFE】**

**• アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬とアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）の併用**

**Combination use of angiotensin converting enzyme inhibitors （ACEI） and angiotensin receptor blockers （ARB）**

**Prescriber Update Vol. 30 No.2**

通知日：2009/05/11

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber%20Update_May09.pdf

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUarticles.asp

ONTARGET 試験（Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial）で，telmisartan〔アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）〕と ramipril〔アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬〕との併用について研究が行われた[1)]。Telmisartan と ramipril の併用では，各薬剤の単独使用時以上での心血管系事象の減少は認められなかったが，腎への有害事象

の発現率上昇，腎機能の急速な悪化，低血圧，下痢，低カリウム血症の発現がみられた。

他の ACE 阻害薬と ARB を併用した場合や上記 2 剤を異なる適応で併用した場合に，上記の結果が適合するかは不明である。処方者に対し，個々の患者で ACE 阻害薬と ARB の併用が絶対的に必要と判断した場合のみ併用を行い，有害作用の発現について患者を厳重にモニタリングするよう助言する。

**文 献**

1） Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes of telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk （the ONTARGET study）: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372:547-53.

---

◎Telmisartan〔テルミサルタン，高血圧症治療薬，アンジオテンシン II 受容体拮抗薬〕

国内：発売済　海外：発売済

◎Ramipril〔ラミプリル，ACE 阻害剤〕海外：発売済

**Vol.7（2009） No.13（06/25）R09**

**【 EU EMEA 】**

**• Efalizumab［‘Raptiva’］：EU における全製品回収と製造販売承認取り下げ**

**EU-wide recall of efalizumab［‘Raptiva’］to be initiated**

**Press Release**

通知日：2009/06/08

http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/raptiva/34625509en.pdf

EMEA（欧州医薬品庁）は，Merck Serono社のefalizumab［‘Raptiva’］について，EU（欧州連合）域内に残っているすべての製品を回収することに同意した。これにより，［‘Raptiva’］は卸売業者，薬局，病院から数日以内にすべて回収される。［‘Raptiva’］は今後，EU域内では入手できなくなる予定である*[1]。

EMEAのCHMP（医薬品委員会）は2009年2月，乾癬治療における［‘Raptiva’］のベネフィットがさほど大きくないこと，および［‘Raptiva’］使用患者にはPML（進行性多巣性白質脳症）発症を含む重篤な副作用のリスクがあることを理由に，販売承認一時停止を勧告した*[2]。

また，［‘Raptiva’］使用患者には，同薬による治療を急に中止せず，代わりとなる治療法に徐々に移行するよう助言した。

CHMPは，［‘Raptiva’］の販売承認一時停止を解除する条件として，同薬のベネフィットがリスク

を上回ると考えられる患者集団を特定するための新たなエビデンスを提示するよう勧告した。しかし，同薬のMAH（製造販売承認取得者）は2009年4月，さらに臨床試験を実施する意向がないことをCHMPに通知した。Merck Serono社は2009年5月，EUにおける製造販売承認取り下げを正式に申請した。本件に関するEC（欧州委員会）の決定はまもなく公表される見込みである。

販売承認一時停止の前に［‘Raptiva’］による治療を受けていたすべての患者は，すでに代わりとなる治療法に移行したはずである。EMEAは，EU加盟国間で合意したプロセスに従い，［‘Raptiva’］の全製品回収を統轄するため，MAHと密接に協力を続けている。

---

**参考情報**

＊1：カナダでもほぼ同時に全製品回収と製造販売承認取り下げが通知された（Health Canada の記事を参照）。

＊2：下記のサイトおよび医薬品安全性情報【EU EMEA】Vol.7 No.08（2009/04/16）を参照。なお，英国とカナダもほぼ同時に販売一時停止を勧告した。
http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/raptiva/2085709en.pdf
http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/raptiva/RaptivaQ&A_1552509en.pdf

**◆関連する医薬品安全性情報**

【米 FDA】Vol.7 No.09（2009/04/30），【カナダ Health Canada】Vol.7 No.08（2009/04/16）他

◎Efalizumab〔ヒト化モノクローナル IgG1 抗体，尋常性乾癬治療薬〕海外：製品回収（米国，欧州，カナダ）

**II. 新型インフルエンザ A（H1N1）関連医薬品情報**

**Vol.7（2009） No.13（06/25）R10**

**【 EU EMEA 】**

**• WHO の新型インフルエンザパンデミック宣言に伴い，EMEA が危機管理計画を開始**

**WHO declares influenza pandemic – European Medicines Agency initiates crisis-management plan**

**Press Release**

通知日：2009/06/12

http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/36704209en.pdf

（抗ウイルス薬関連情報の抜粋）

2009 年 6 月 11 日の WHO による新型インフルエンザのパンデミック宣言を受けて，EMEA（欧州医薬品庁）は危機管理計画の実施を開始した。この計画は，インフルエンザワクチンや抗ウイルス薬の評価の迅速化と，パンデミック時に使用されたときの安全性モニタリング強化を目的とする。

新型インフルエンザ用パンデミックワクチンが使用できるようになるまでの間，治療には抗ウイルス薬が使用できる。EU においてインフルエンザアウトブレイ時での使用が承認されている抗ウイルス薬のうち，ノイラミニダーゼ阻害薬の oseltamivir［‘Tamiflu’］と zanamivir［‘Relenza’］が A（H1N1）ウイルスに有効であることが示されている。

2009年5月上旬，EMEAはインフルエンザA/H1N1のパンデミックが公的に宣言された場合の［‘Tamiflu’］の1 歳未満の小児への使用と，［‘Tamiflu’］・［‘Relenza’］の妊娠・授乳中の女性への使用に関するガイダンスを発表し，これらの医薬品が1 歳未満の小児患者や妊娠・授乳中の女性で使用できることを通知した。加えて，［‘Tamiflu’］の有効期限の5年から7年への延長も推奨した。5月下旬に，［‘Relenza’］の有効期限延長（5年から7年）も加盟国によって承認されている。

---

**◆関連する医薬品安全性情報**

【 EU EMEA 】Vol.7 No.11（2009/05/28），Vol.7 No.12（2009/06/11）

以上

---

連絡先

安全情報部第一室：天沼 喜美子